

## ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РАЗВИТИЯ ЛИПИДНОГО ДИСТРЕСС-СИНДРОМА У ПАЦИЕНТОВ СО СТОЙКИМ ОТВЕТОМ НА ПРОТИВОВИРУСНУЮ ТЕРАПИЮ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С

Д.Ю. Константинов<sup>1</sup>, Г.В. Недугов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия

<sup>2</sup>Самарское областное бюро судебно-медицинской экспертизы, Самара, Россия

### Predict of the development of lipid distress syndrome in patients with a sustained response to antiviral therapy of chronic hepatitis C

D.Yu. Konstantinov<sup>1</sup>, G.V. Nedugov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Samara State Medical University, Samara, Russia

<sup>2</sup>Samara Regional Bureau of forensic medical examination, Samara, Russia

#### Резюме

**Цель:** разработать на основе клинко-лабораторных данных способ прогнозирования развития липидного дистресс-синдрома у пациентов со стойким ответом на противовирусную терапию хронического гепатита С.

**Материалы и методы:** изучены исходы в отношении развития липидного дистресс-синдрома у 235 пациентов со стойким ответом на противовирусную терапию хронического гепатита С на протяжении периода наблюдения от 1 года до 10 лет.

**Результаты:** на основе дискриминантного анализа данных комплексного обследования 135 пациентов разработана дискриминантная модель прогнозирования развития липидного дистресс-синдрома у пациентов со стойким ответом на противовирусную терапию хронического гепатита С. На основе данных обследования других 100 пациентов осуществлена кросс-проверка точности прогнозирования.

**Выводы:** разработанная дискриминантная модель позволяет путем определения 5 биохимических и иммунологических показателей крови (холестерин, липопротеиды низкой плотности, гомоцистеин, интерлейкины 4 и 10, ФНО) прогнозировать развитие липидного дистресс-синдрома у пациентов со стойким ответом на противовирусную терапию хронического гепатита С. Чувствительность, специфичность, прогностическая ценность положительного и отрицательного результатов прогнозирования и индекс точности разработанной дискриминантной модели прогнозирования липидного дистресс-синдрома равны 100 %. Предложенный метод целесообразно использовать в клинической практике для прогнозирования развития липидного дистресс-синдрома у пациентов со стойким ответом на противовирусную терапию хронического гепатита С.

**Ключевые слова:** липидный дистресс-синдром, хронический вирусный гепатит С, устойчивый вирусологический ответ, прогнозирование, дискриминантный анализ.

#### Abstract

**The aim is to develop a method for predicting the development of lipid distress syndrome in patients with a sustained response to antiviral therapy of chronic viral hepatitis C on the basis of clinical and laboratory data.**

**Materials and methods.** The outcomes of lipid distress syndrome were studied in 235 patients with a sustained virological response to antiviral therapy of chronic hepatitis C during the follow-up period from 1 to 10 years.

**Results.** On the basis of discriminant analysis of the data of complex examination of 135 patients, a discriminant model of predicting the development of lipid distress syndrome in patients with a sustained response to antiviral therapy of chronic hepatitis C. On the basis of the data of the survey of other 100 patients, cross-checking the accuracy of the prediction was carried out.

**Conclusion.** Developed diskriminantnaja model allows by identifying 5 of biochemical and immunological parameters of blood (low-density lipoproteins cholesterol, homocysteine, interleukin 4 and 10, TNF) to predict the development of lipid distress syndrome in patients with sustained response to antiviral therapy for chronic hepatitis C. The sensitivity, specificity, predictive value of positive and negative results of forecasting and precision index developed forecasting model of Fisher discriminant lipid distress syndrome equal 100 %. The proposed method should be used in clinical practice to predict development of lipid distress syndrome in patients with sustained response to antiviral therapy for chronic hepatitis C.

**Key words:** lipid distress syndrome, chronic viral hepatitis C, sustained virological response, prognosis, discriminant analysis.

## Введение

Одним из важных аспектов течения инфекционного процесса, вызываемого вирусом гепатита С (HCV), является способность HCV-инфекции инициировать нарушения липидного обмена, сопровождающиеся системной патологической реакцией организма [1–3]. Возникающие вследствие указанной дислипидемии патобиохимические и патоморфологические процессы выходят за рамки органа-мишени — печени и способствуют возникновению новых или прогрессированию имеющихся заболеваний. Подобные метаболические нарушения, запускаемые различными патологическими факторами, одним из которых является HCV-инфекция, определены академиком В.С. Савельевым как липидный дистресс-синдром (ЛДС) [4].

Опасность ЛДС при хроническом вирусном гепатите С (ХГС) объясняется не столько утяжелением течения HCV-инфекции под влиянием вызываемых ЛДС заболеваний, сколько их способностью к самостоятельному прогрессированию даже после элиминации HCV из организма. В этой связи необходимым компонентом изучения патофизиологических процессов, запускаемых HCV-инфекцией, представляется поиск методов прогнозирования развития ЛДС после достижения устойчивого вирусологического ответа на проведенную по любой из известных схем лечения противовирусную терапию ХГС.

Ранее нами был разработан способ прогнозирования развития ЛДС у больных ХГС при отсутствии противовирусной терапии [5]. Однако данный метод неприменим к пациентам с устойчивым вирусологическим ответом, а также характеризуется относительно низкими показателями точности прогноза, особенно чувствительности и прогностической ценности отрицательного результата прогнозирования [5]. Каких-либо иных способов прогнозирования ЛДС при ХГС не существует.

**Цель исследования** — разработать на основе клинико-лабораторных данных способ прогнозирования развития липидного дистресс-синдрома у пациентов со стойким ответом на противовирусную терапию хронического гепатита С.

## Материалы и методы

Среди пациентов Самарского областного гепатологического центра, открытого на базе кафедры и клиники инфекционных болезней Самарского государственного медицинского университета, за период 2008–2018 гг. были изучены исходы в отношении развития ЛДС у 235 пациентов с устойчивым вирусологическим ответом на противовирусную терапию ХГС. Срок наблюдения за пациента-

ми после достижения стойкого вирусологического ответа составил 1–10 лет. В течение указанного срока наблюдения у 130 пациентов этой группы было зарегистрировано развитие ЛДС, а у 105 пациентов ЛДС не развился. Выбывших из-под наблюдения или пациентов с неизвестным исходом в проведенном исследовании не было.

В ходе исследования анализировали результаты лабораторного анализа (иммунный статус: интерлейкины-1, -2, -4, -10, фактор некроза опухоли альфа, интерферон-гамма; показатели цитолиза (АЛТ, АСТ, билирубин, общий холестерин, ПТИ, белковые фракции), холестаза (щелочная фосфатаза, гамма-глутамилтранспептидаза), мезенхимально-воспалительного синдрома — тимоловая проба) липидного спектра (холестерин липопротеиды высокой плотности, холестерин липопротеиды низкой плотности, триглицериды, аполипопротеиды А и В, липопротеид (а)), гомоцистеин, метаболиты оксида азота обследования, проведенных на момент достижения устойчивого вирусологического ответа и в ходе дальнейшего наблюдения, а также пол и возраст пациентов. При включении в исследование в момент регистрации стойкого ответа у каждого пациента было зарегистрировано по 29 лабораторных и клинико-функциональных показателей.

Качественное и количественное определение HCV проводили методом полимеразной цепной реакции с помощью набора реагентов «Реал Бест РНК ВГС», чувствительностью 15 МЕ/мл (ЗАО «Вектор-бест», Новосибирск).

Факт развития ЛДС устанавливали при регистрации у пациента во время динамического наблюдения следующих показателей: дислипидемии (уровень общего холестерина превышает 6,0 ммоль/л, холестерина липопротеинов низкой плотности (ХЛПНП) > 3,0 ммоль/л, липопротеинов высокой плотности < 1,0 ммоль/л у мужчин и < 1,2 ммоль/л у женщин, триглицеридов > 1,7 ммоль/л), жировой инфильтрации печени, холестероза желчного пузыря, липогенного панкреатита.

Полученные данные случайным образом были разделены на 2 выборки из 135 и 100 пациентов. Результаты обследования 135 пациентов (80 пациентов с последующим развитием ЛДС и 50 без такового) использовали для построения дискриминантной модели. Для этого данные подвергали дискриминантному анализу методом групповых центроидов, используя пошаговый его алгоритм с исключением дискриминирующих переменных, в качестве которых использовали все регистрировавшиеся лабораторные показатели, а также возраст пациентов. Целью дискриминантного анализа являлось построение дискриминантной функции, позволяющей по оптимальному набору дис-

криминирующих переменных отнести каждое новое наблюдение к одному из классов, отражающих развитие или отсутствие ЛДС в будущем. В соответствии с указанным алгоритмом на первом этапе анализа все переменные были включены в дискриминантную модель, а затем на каждом шаге удалялись те из них, которые вносили малый вклад в задачу прогнозирования развития ЛДС. В качестве определяющего фактора для включения или исключения переменных из модели использовали значения соответствующих  $F$ -статистик ( $F$  включения  $> 11,0$ ). Помимо  $F$ -статистик каждой из переменных, на каждом шаге алгоритма оценивали такие показатели, как  $\lambda$  дискриминантной модели в целом;  $\lambda$  каждой из переменных дискриминантной модели; частные статистики  $\lambda$  каждой из переменных модели;  $F$ -статистики дискриминантной модели в целом и толерантность каждой переменной дискриминантной модели.

После построения дискриминантной модели осуществляли ее кросс-проверку, используя данные обследования оставшихся 100 пациентов, не участвовавшие в дискриминантном анализе. Для обеспечения одинаковой априорной вероятности в отношении развития ЛДС или его отсутствия указанная тестовая выборка из 100 пациентов была набрана случайным образом и содержала одинаковое количество пациентов развитием ЛДС и с его отсутствием, а именно по 50 пациентов. В ходе тестирования определяли такие базовые показатели значимости диагностических методов, как чувствительность, специфичность, прогностическая ценность положительного и отрицательного результатов прогнозирования и индекс точности. Вероятности ошибок прогнозирования рассчитывали на основе переоценки плотностей распределения вероятностей значений дискриминантной функции у пациентов с развитием и отсутствием ЛДС.

Математико-статистическая обработка данных выполнялась с использованием приложений Microsoft Excel пакета Office 2007 и Statistica (StatSoft) версии 7.0.

## Результаты и обсуждение

На исходном этапе анализировали потенциальную диагностическую значимость 29 лабораторных и функциональных показателей. Из них наиболее адекватным в аспекте прогнозирования ЛДС являлся диагностический комплекс, включавший концентрацию следующих показателей крови: ХЛПНП, гомоцистеина, интерлейкинов 4 и 10 и фактора некроза опухоли (ФНО).

Основанная на данных показателях дискриминантная функция имела вид:

$$DF = 347,612x_1 + 15,403x_2 + 61,848x_3 + 3,560x_4 + 110,687x_5,$$

где  $DF$  — значение дискриминантной функции;  $x_1$  — концентрация холестерина липопротеинов низкой плотности, ммоль/л;  $x_2$  — концентрация гомоцистеина, ммоль/л;  $x_3$  — концентрация интерлейкина 4, пг/мл;  $x_4$  — концентрация интерлейкина 10, пг/мл;  $x_5$  — концентрация фактора некроза опухоли, пг/мл.

Указанная дискриминантная функция в целом являлась статистически значимой ( $\lambda = 0,002$ ;  $F = 13,270$ ,  $p < 0,00001$ ). Остальные оценки качества полученной дискриминантной функции приведены в таблице.

Средние значения оценок дискриминантной функции в группе пациентов с развитием ЛДС и в группе с его отсутствием равнялись 4260,514 и 2161,665 соответственно. Отсюда значение константы дискриминации составило  $C = 3211,09$ .

Значительная удаленность центров распределений значений дискриминантной функции у пациентов с развитием и отсутствием ЛДС друг от друга и небольшая дисперсия этих значений (стандартные отклонения 50,416 и 38,090 соответственно) обеспечивают безошибочность и однозначность прогноза развития липидного дистресс-синдрома (вероятность ошибки прогноза равна нулю).

Аналогичные результаты были получены путем тестирования данных биохимического и иммунологического исследования крови 100 пациентов с устойчивым вирусологическим ответом на противовирусную терапию ХГС, не участвовавших в дис-

Таблица

**Характеристики переменных дискриминантной модели прогнозирования ЛДС у пациентов со стойким ответом на противовирусную терапию ХГС**

Дискриминирующая переменная	Wilks' $\lambda$	Partial $\lambda$	$F$	$p$	Толерантность
ХЛПНП	0,002	0,846	23,508	$3,514 \cdot 10^{-6}$	0,987
Гомоцистеин	0,002	0,905	13,536	$3,425 \cdot 10^{-4}$	0,961
Интерлейкин 4	0,002	0,890	15,916	$1,104 \cdot 10^{-4}$	0,973
Интерлейкин 10	0,002	0,884	16,928	$6,876 \cdot 10^{-5}$	0,965
ФНО	0,004	0,478	140,596	$2,169 \cdot 10^{-22}$	0,939

криминантном анализе. Для обеспечения одинаковой априорной вероятности в отношении развития ЛДС указанная тестовая выборка из 100 пациентов была набрана случайным образом и содержала одинаковое количество пациентов, у которых в течение 10 последующих лет наблюдения развился или не развился ЛДС, а именно по 50 пациентов.

Проведенная кросс-проверка показала отсутствие как ложноположительных, так и ложноотрицательных результатов прогнозирования ЛДС не развился ни у одного из 50 пациентов с отрицательным результатом и развился у всех пациентов с положительным результатом прогнозирования.

Таким образом, разработанная дискриминантная функция прогнозирования ЛДС характеризуется 100% показателями чувствительности, специфичности, прогностической ценности положительного и отрицательного результатов прогнозирования и индекса точности.

Центры распределений значений дискриминантной функции у пациентов тестовой выборки в группах с развитием и отсутствием ЛДС равнялись 4259,840 и 2154,134 соответственно и были также значительно удалены друг от друга, а стандартные отклонения значений дискриминантной функции составили 53,544 и 37,711 соответственно. Отсюда вероятность ошибки прогноза развития ЛДС также равна нулю даже при учете вместо выборочных значений указанных параметров распределений их интервальных оценок, наилучших в плане точности прогнозирования.

Полученные данные позволяют осуществлять прогнозирование развития ЛДС у пациентов со стойким ответом на противовирусную терапию ХГС. Для этого необходимо оценить у пациента с устойчивым вирусологическим ответом комплекс из 5 указанных показателей и решить дискриминантную функцию, подставив в нее полученные значения. При  $DF > C$  прогнозируют развитие, а при  $DF \leq C$  прогнозируют отсутствие развития ЛДС в течение последующих 10 лет жизни.

Практическое использование разработанной дискриминантной модели прогнозирования ЛДС у пациентов со стойким ответом на противовирусную терапию ХГС целесообразно продемонстрировать на следующих примерах.

#### Пример 1

У пациента Г., 39 лет с устойчивым вирусологическим ответом на противовирусную терапию ХГС определены следующие значения лабораторных показателей крови: ХЛПНП — 3,44 ммоль/л; гомоцистеин — 15,2 ммоль/л; интерлейкин 4 — 9,14 пг/мл, интерлейкин 10 — 81,9 пг/мл; ФНО — 17,0 пг/мл.

Значение дискриминантной функции для данных показателей равняется:

$$DF = 347,612 \cdot 3,44 + 15,403 \cdot 15,2 + 61,848 \cdot 9,14 + 3,560 \cdot 81,9 + 110,687 \cdot 17 = 4168,445.$$

Поскольку полученное значение  $DF > C$ , то делают вывод о развитии ЛДС у данного пациента в течение последующих 10 лет жизни.

Через 3 года наблюдения в клинике инфекционных болезней Самарского государственного медицинского университета у данного пациента было зарегистрировано развитие ЛДС.

#### Пример 2

У пациента Ж. 42 лет с устойчивым вирусологическим ответом на противовирусную терапию ХГС определены следующие значения лабораторных показателей крови: ХЛПНП — 2,34 ммоль/л; гомоцистеин — 8,4 ммоль/л; интерлейкин 4 — 4,25 пг/мл, интерлейкин 10 — 37,4 пг/мл; ФНО — 7,3 пг/мл.

Значение дискриминантной функции для данных показателей равняется:

$$DF = 347,612 \cdot 2,34 + 15,403 \cdot 8,4 + 61,848 \cdot 4,25 + 3,560 \cdot 37,4 + 110,687 \cdot 7,3 = 2146,81.$$

Поскольку полученное значение  $DF < C$ , то делают вывод об отсутствии развития ЛДС у данного пациента в течение последующих 10 лет жизни.

Через 10 лет наблюдения в клинике инфекционных болезней Самарского государственного медицинского университета у данного пациента ЛДС не развился.

#### Выводы

1. Разработанная дискриминантная модель позволяет путем определения 5 биохимических и иммунологических показателей крови (ХЛПНП, гомоцистеина, интерлейкинов 4 и 10, ФНО) прогнозировать развитие ЛДС у пациентов со стойким ответом на противовирусную терапию ХГС.

2. Чувствительность, специфичность, прогностическая ценность положительного и отрицательного результатов прогнозирования и индекса точности разработанной дискриминантной модели прогнозирования ЛДС равны 100%.

3. Предложенный метод целесообразно использовать в клинической практике для прогнозирования развития ЛДС у пациентов со стойким ответом на противовирусную терапию ХГС.

*Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

#### Литература

1. Гурницкая, М.В. Состояние липидного обмена при хронических заболеваниях печени : автореф. дисс. ... канд. мед. наук / М.В. Гурницкая. — Ставрополь, 2006.
2. Константинов, Д.Ю. Хронический вирусный гепатит С и состояние гепатобилиарной системы : монография / Д.Ю. Константинов, Л.Л. Попова, О.О. Голик. — Самара: Вектор, 2018. — 246 с.
3. Ткаченко, Л.И. Нарушение липидного обмена у больных хроническим гепатитом С / Л.И. Ткаченко, В.В.



Малеев, Д.М. Сариева // Архив внутренней медицины. — 2015. — № 6(26). — С. 50–56.

4. Савельев, В.С. Липидный дистресс-синдром : Руководство для врачей. 3-е изд., доп. и перераб. / В.С. Савельев, В.А. Петухов. — М.: МАКС Пресс, 2010, 657 с.

5. Константинов, Д.Ю. Прогнозирование развития липидного дистресс-синдрома при хроническом вирусном гепатите С / Д.Ю. Константинов [и др.] // Инфекционные болезни. — 2018. — № 16(4). — С. 34–37.

#### References

1. Gurnitskaya MV. Sostoyanie lipidnogo obmena pri khronicheskikh zabolevaniyakh pecheni. Diss. Stavropol, 2006. (In Russian).

2. Konstantinov DYU, Popova LL, Golik OO. Khronicheskii virusnyi gepatit C i sostoyanie gepatobiliarnoi sistemy: monografiya. Samara: "Vektor" Publ., 2018, 246 p. (In Russian).

3. Tkachenko L.I., Maleev V.V., Sarieva D.M. Narushenie lipidnogo obmena u bol'nykh khronicheskim gepatitom S. Arhiv vnutrennej mediciny. 2015;6(26):50-6. (In Russian).

4. Savel'ev VS, Petukhov VA. Lipidnyi distress-sindrom. Moscow: «MAKS Press» Publ., 2010, 657 p. (In Russian).

5. Konstantinov D.Ju., Nedugov G.V., Suzdal'tsev A.A., Konstantinova E.A. Progno-zirovanie razvitija lipidnogo distress-sindroma pri khronicheskom virusnom ge-patite S. Infekcionnye bolezni. 2018; 16(4): 34–37. (In Russian).

#### Авторский коллектив:

Константинов Дмитрий Юрьевич — доцент кафедры инфекционных болезней с курсом эпидемиологии Самарского государственного медицинского университета, к.м.н., доцент; тел.: 8(846)260-06-39, +7-917-157-20-50, e-mail: dk.samgmu@mail.ru

Недугов Герман Владимирович — заведующий судебно-гистологическим отделением, врач — судебно-медицинский эксперт Самарского областного бюро судебно-медицинской экспертизы, к.м.н.; тел.: 8(846)241-66-77, e-mail: nedugovh@mail.ru